



Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	10	12	2020				

Datos del Alumno

Nombre : EDUARDO CORIA FLORES	
Matrícula : 2153059728	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : BLVD ADOLFO RUIZ CORTINEZ 7650, EDIFICIO 24, DEP. 504- CONJUNTO URBANO CUEMANCO 14336, TLALPAN.	
Teléfono : 5587694501	Celular : 5587694501
Correo Electrónico : eduard.coria17@gmail.com	CURP : COFE970717HGRRLD03

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Fabricación de tabletas con matriz lipídica para liberación controlada con Clorhidrato de Metformina	
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (N-106)	
Dependencia : UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
Entidad Federativa : Distrito Federal	
Municipio : CIUDAD DE MÉXICO	Localidad : CIUDAD DE MÉXICO
Fecha de Inicio	Fecha de Término
Día: 11 Mes: 11 Año: 2019	Día: 11 Mes: 5 Año: 2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 10.- Otros	

FIRMAS

Jorge Esteban Miranda Calderón
Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

César Gazga Urioste
Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Eduardo Coria Flores
Alumno
Nombre, firma

M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807
Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 11 de diciembre de 2020.

ASUNTO: *Notificación de término
de proyecto de servicio social*

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: *“Fabricación de tabletas con matriz lipídica para liberación controlada con Clorhidrato de Metformina”*, que realizó el alumno: Eduardo Coria Flores, matrícula 2153059728, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco, durante el periodo comprendido del 11 de noviembre de 2019 al 11 de mayo de 2020, (el último periodo en modalidad a distancia remota) cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
ASESOR, No Eco. 38889

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.

Ciudad de México a 11 de diciembre de 2020.

ASUNTO: *Notificación de
término de proyecto de
servicio social*

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas
Biológicos PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social:
“Fabricación de tabletas con matriz lipídica para liberación controlada con Clorhidrato de Metformina”, que realizó el alumno: Eduardo Coria Flores, matrícula 2153059728, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco, durante el periodo comprendido del 11 de noviembre de 2019 al 11 de mayo de 2020, (el último periodo en modalidad a distancia remota) cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:



M. en C.F. César Gazga Urioste

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACEÚTICA BIOLÓGICA

**“Fabricación de tabletas con matriz lipídica para liberación controlada con
Clorhidrato de Metformina**

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:
Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos
biológicos.

Presenta:
Eduardo Coria Flores

Matricula: 2153059728

Asesores
Interno: Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

Externo: Cesar Gazga Urioste

Tabla de contenido

1. Introducción	3
2. Objetivos	3
3. Marco Teórico	3
3.1 Diabetes Mellitus	4
3.1.1 Diabetes en México	4
3.2 Tratamiento	5
3.3 Clorhidrato de Metformina	5
3.4 Formas farmacéuticas Sólidas	6
3.5 Tabletas	6
3.6 Liberación sostenida	6
3.7 Tabletas de metformina	7
4. Materiales y métodos	11
4.1 Selección de excipientes y propuesta de fórmula	11
4.2 Fabricación de tabletas de Metformina de liberación sostenida	12
4.3 Compresión directa	12
4.4 Granulación por vía húmeda	12
4.5 Granulación por fusión	14
4.6 Evaluación	16
4.7 Peso	16
4.8 Dureza	16
4.9 Friabilidad	16
4.10 Disolución	16
5. Resultados	17
5.1 Selección de excipientes y propuesta de fórmula	17
5.2 Peso	18
5.3 Dureza	18
5.4 Friabilidad	19
5.5 Disolución	20
5.6 Granulación por vía húmeda	21
5.7 Granulación por fusión	24
6. Conclusión	25
7. Bibliografía	26

1. Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica degenerativa la cual se caracteriza por la ausencia o bien, la ineficacia de la insulina en el organismo, esta enfermedad es considerada como una de las primeras causas de muerte en México, por lo tanto, la necesidad de contar con medicamentos que permitan el control glucémico durante la enfermedad es de vital importancia. La metformina es una biguanida la cual es ampliamente utilizada para el control glucémico producido por la diabetes tipo II, gracias al desarrollo galénico, en conjunto con los diversos métodos de manufactura, se ha podido solventar las características de solubilidad, compresibilidad y flujo del principio activo, haciendo uso de métodos como; granulación por vía humedad, granulación por fusión, compresión directa etc. Además, se han utilizado excipientes como el HPMC, Compritol 888 ATO para elaborar tabletas con una matriz de liberación que permita prolongar el proceso de disolución durante cierto periodo de tiempo. El Compritol 888 ATO es una mezcla de esteres de glicerol ampliamente utilizado en la industria cosmética, alimenticia y farmacéutica por sus diversas funcionalidades como agente viscosante, emulsificante, lubricante, excipiente de recubrimiento. Este excipiente también se ha utilizado ampliamente para la disminución de la velocidad de liberación de principios altamente solubles como la metformina y la teofilina. La funcionalidad de este excipiente dependerá de su proporción en la formulación, así como del método de fabricación al cual se someta. El objetivo del presente estudio es elaborar tabletas de Clorhidrato de Metformina con diferentes cantidades de Compritol 888 ATO, analizar su efecto en la formulación y seleccionar el método de fabricación más adecuado para cumplir con las especificaciones farmacopeicas.

2. Objetivos

General

Fabricar tabletas con matriz lipídica para liberación controlada con Clorhidrato de Metformina cuya liberación cumpla con las especificaciones farmacopeicas.

Particulares

- Proponer formulaciones y proceso de fabricación de tabletas con clorhidrato de metformina con matriz lipídica para liberación controlada.
- Determinar la formulación más adecuada a través de un diseño de experimentos.
- Evaluar las formulaciones y procesos de fabricación mediante metodologías estadísticas para control de proceso.
- Evaluar y seleccionar la o las fórmulas más adecuadas por medio de la prueba de disolución de acuerdo con la monografía USP para tabletas de liberación controlada.

3. Marco Teórico

3.1 Diabetes Mellitus

De acuerdo con la organización mundial de la salud (2016) la diabetes es un síndrome clínico metabólico que se caracteriza por la baja producción de insulina en el páncreas, por un defecto en la acción de esta o bien ambas que pueden tener un origen etiológico muy variado; defectos en células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, lesiones pancreáticas, lesiones endocrinopatías por inducción de drogas o químicos etc. Resultando como consecuencia un estado de hiperglucemia no controlada, que de no atenderse puede tener complicaciones renales, oculares, en las arterias coronarias, enfermedades vasculares periféricas, neuropatía, entre otras. Esta enfermedad requiere de un diagnóstico médico, sin embargo, algunos de los síntomas más comunes de esta enfermedad son:

- Necesidad de orinar frecuente
- Dolor al orinar
- Sensación constante de apetito
- Fatiga
- Visión borrosa
- Pérdida de peso
- Dolor en las manos y pies

La diabetes mellitus tipo I: Es una enfermedad autoinmune que consiste en la destrucción de células pancreáticas la cual persiste por meses o años lo que en consecuencia provoca que la segregación de insulina sea insuficiente para llevar a cabo la metabolización de los azúcares, según lo estudiado por Lucier J, Weinstock (2020).

La diabetes mellitus tipo II: Este tipo de patología suele ser asintomática y suele pasar inadvertida durante varios años antes de ser diagnosticada. En este caso la insulina producida por el páncreas no es reconocida por las células y por ende no es posible su entrada para la producción de energía, lo que conlleva a una hiperglucemia y una resistencia a esta hormona.

Torrades, S. (2006) describe que los riesgos más grandes de la diabetes mellitus tipo 2 dentro de los cuales se engloban; Enfermedades del corazón, ceguera, renales, además de problemas con los nervios y extremidades, etc. Colocándola como una enfermedad de alto riesgo que además es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo.

3.1.1 Diabetes en México

La población que presenta esta patología en México fluctúa entre los 6.5 y 10 millones, lo que representa un 10.7 % de la población nacional dentro de la cual el 90 % presentan el tipo 2 de esta enfermedad, convirtiéndola, por lo tanto, en una de las principales enfermedades en el territorio nacional.

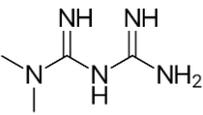
3.2 Tratamiento

A menudo el control glucémico se lleva a cabo con un control dietético, disminución de peso, práctica de ejercicio físico, sin embargo, es necesaria la inclusión de medicamentos para poder controlar de manera más eficiente esta condición. A menudo la opción terapéutica de primera elección son las sulfonilureas y las biguanidas como la metformina, siendo esta última una de las más empleadas debido a que se asocia a un menor aumento de peso con respecto a otros medicamentos según lo descrito por Halbron, M. et. al (2010).

3.3 Clorhidrato de Metformina

El Clorhidrato de Metformina pertenece a la clasificación de las biguanidas, las cuales son un agente hipoglucemiante que se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Este medicamento reduce los niveles de glucosa sin conducir a la hipoglucemia, además mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes. Este principio activo se caracteriza por ser un sólido higroscópico de estructura cristalina el cual es altamente soluble en agua, a continuación, en la tabla 1, se presentan algunas de sus características fisicoquímicas.

Tabla 1.- Características fisicoquímicas de la metformina

Estructura	
Fórmula molecular	C ₄ H ₁₂ N ₅
Índice de compresibilidad	35.7 %
Índice de Hausner	1.5
Clasificación en el sistema SCB	Tipo III: alta solubilidad - baja permeabilidad
Vida media	4-8.7 horas
Solubilidad	Muy soluble en agua, parcialmente soluble en; acetona, éter, cloroformo.
Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none">• Reduce la producción hepática de la glucosa inhibiendo la gluconeogénesis y glucogenolisis.• Incrementa la sensibilidad del músculo liso, mejorando la captación de glucosa periférica.
Tmax	2.5 h
Rango de biodisponibilidad	50-60%
Dosis diaria	500-850 mg
Punto de fusión	223-226°C
Aspecto físico	Cristal de color blanco sin olor.

El tratamiento con metformina suele incluir 500-850 mg 2-3 veces al día durante o después de la ingesta de alimentos, durante el tratamiento de manera general no se presentan efectos secundarios y en los casos en donde se presentan suelen ser concurrentes durante los primeros días, algunos de los efectos secundarios fueron descritos por la Universidad de Illinois (2018) los cuales son:

- Diarrea
- Nauseas
- Dolor de estomago
- Acidosis láctica
- Fatiga
- Dolor en el pecho

Debido a estos efectos secundarios, se han desarrollado tabletas de liberación sostenida que, las cuales han demostrado aumentar la concentración del principio activo en la sangre, la comodidad de los pacientes reduciendo la ingesta a una toma por día y con esto los efectos secundarios. Además, Jabbour, S., & Ziring, B. (2011), han descrito que la concentración plasmática suele ser mayor cuando se administran tabletas de liberación sostenida en comparación con las de liberación inmediata.

3.4 Formas farmacéuticas Sólidas.

Gracias a los distintos procesos de fabricación, en conjunto con el desarrollo continuo de formas farmacéuticas, en la actualidad existe una gran diversidad de éstas, las cuales tienen como objetivo obtener un efecto local o bien sistémico, M. De Villiers et al (2014) la describen como una de las vías de administración más prácticas y seguras para aquellos principios activo (API's) que son muy solubles en agua como el caso de la metformina. Algunas de las formas farmacéuticas sólidas más comunes son; polvos, gránulos, cápsulas y tabletas. Siendo estas últimas una de las más comercializadas por su factibilidad en términos de costo y tiempo de producción.

3.5 Tabletas

Se le denomina tabletas a aquellas formas farmacéuticas solidas que contienen una cantidad específica de uno o más API'S en conjunto con otros excipientes farmacéuticos tales como; diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, etc. los cuales son mezclados y comprimidos de manera manual o automatizada con una gran diversidad de equipos tales como: Tableteadoras rotativas, mono-punzonicas, mezcladores de alto corte, mezcladores en V, etc. Los cuales proveen al núcleo resultante sus características físicas como; uniformidad de contenido, dureza, friabilidad, disolución, etc.

3.6 Liberación sostenida

La liberación de un principio activo se define como el movimiento de sus partículas desde su forma farmacéutica al medio de disolución, en donde posteriormente tendrá lugar la absorción del mismo. Esta liberación puede ser de manera inmediata, dirigida, pulsátil, sostenida, entre muchas otras. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida son un tipo de sistemas de liberación modificada que consiguen una liberación constante del principio activo, permitiendo así, establecer un control de la absorción del mismo a lo largo del tiempo. Este tipo de liberación es frecuentemente utilizado para disminuir la liberación de fármacos altamente solubles como la metformina, con la finalidad de reducir la frecuencia de administración, esto en consecuencia puede evitar la irritación en el área gastrointestinal, efectos

secundarios, así como el aumento en la comodidad del paciente. Algunas de las ventajas que se obtienen al formular una forma farmacéutica de liberación sostenida, pueden ser las siguientes.

- Incrementa la ventana terapéutica
- Reduce la dosificación unitaria
- Reducción de irritación gástrica
- Posibilidad de mejora en la biodisponibilidad del API
- Reduce considerablemente el riesgo de sobredosis por medicamentos
- Reduce las fluctuaciones en la concentración plasmática
- Efecto prolongado del API

Sin embargo, a pesar de estas ventajas, antes de proponer una formulación es necesario tener en cuenta las siguientes características del principio activo: Margen terapéutico, solubilidad del principio activo, vida media, biodisponibilidad, según lo descrito por Chandana, N. et al, (2013). Esto con la finalidad de hacer la mejor elección de los excipientes y procesos de fabricación que permitan la modificación en la liberación del API. Algunos de los sistemas de liberación más común son; Liberación dirigida, retardada, prolongada, pulsátil, liberación sostenida, etc. Siendo la liberación sostenida el sistema más utilizado durante los últimos años para la elaboración de tabletas de metformina, algunos de los excipientes más utilizados para la modificación del perfil de disolución son; polimetacrilatos, HPMC, HPC, Compritol, etc. Esto en conjunto con diversas técnicas como “Hot melt extrusion, compresión directa, spray drying”, etc.

3.7 Tabletetas de metformina

Teniendo en cuenta las características intrínsecas de los componentes individuales que conforman una tableta, la elección de los excipientes con base en sus propiedades se convierte en una parte fundamental cuando se hace una propuesta de formulación. Dado que la metformina no tiene buenas propiedades de compresibilidad y flujo, la elaboración de tabletas a menudo resulta en tabletas frágiles y con tendencia a presentar defectos en la superficie. Por lo anterior, el desarrollo de tabletas de metformina de este medicamento utilizando compresión directa se ha vuelto un reto (Barot, B. et al. 2010), sin embargo, Tasneem Y Ratnamala (2017), han desarrollado tabletas de metformina de 500 mg de liberación inmediata, obteniendo perfiles de disolución equiparables a los de la marca comercial Glycomet-850, empleando las fórmulas y excipientes mostrados en la tabla 2.

Tabla 2.- Fórmulas y porcentajes empleados

Componente	F1	F2	F3	F4
Clorhidrato de metformina	500	500	500	500
Celulosa microcristalina	50	-	75	-

Fosfato dibasico de calcio	-	75	-	100
Croscarmelosa sódica	52	47	47	32
Crospovidona	50	30	30	20
Estearato de magnesio	8	8	8	8
Total	660	660	660	660

En adición a esto, se han publicado patentes que se enfocan al proceso y fórmulas de tabletas de metformina empleando compresión directa, de acuerdo con la agencia estadounidense de patentes, la patente con número de registro 6, 117, 451 publicada en septiembre del año 2000, registra la siguiente formulación con los porcentajes mostrados en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de patente con número de registro 6, 117, 451

Componentes	Cantidad aproximada (%)
Clorhidrato de metformina	70-79
HPMC	10-20
HPC	1-15
Povidona	5-15
Celulosa Microcristalina	1-10
Fosfato dibásico de calcio	1-10
Dióxido de silicio coloidal	0.1-2
Estearato de magnesio	0.1-2

Barot, B. et al (2010) Han reportado la mejora de las propiedades de compresión y flujo de la metformina cuando se recubre con una película de PVP K30, además en este estudio fue posible la reducción de la cantidad de diluyente y por ende el tamaño de las tabletas disminuye resultando en una mayor comodidad durante su administración.

Rosiaux, Y. et al. (2015) utilizaron 2 tipos de procesos para la elaboración de tabletas de Metformina de liberación sostenida, empleando compresión directa y granulación por vía húmeda. Se reportó que las tabletas elaboradas por compresión directa presentan unas características mecánicas deficientes, debido a las propiedades reológicas del activo, así como la naturaleza lipídica del Compritol 888 ATO, sin embargo, cuando son elaboradas por granulación por vía humedad esas propiedades mecánicas se ven beneficiadas por la acción de los aglutinantes, en adición a lo anterior la velocidad de disolución del API también se ve disminuida al emplear esta metodología. A continuación, en la tabla 4, se presentan los excipientes y proporciones utilizadas en dicho estudio.

Tabla 4.- Componentes y porcentajes empleados

Componente	Porcentaje (%)
Clorhidrato de metformina	50

Compritol 888 ATO	30
Povidona	5
DCPA	11
SiO ₂	3
Estearato de Magnesio	1
Total	100

En la ardua búsqueda de la comodidad del paciente, se han desarrollado tabletas de metformina de liberación sostenida haciendo uso de diversos polímeros como; HPMC, gliceril benehato, HPC, etc., los cuales fungen como un sistema matricial de liberación que logra disminuir la velocidad de disolución del API, por lo que se reduce la ingesta diaria y los efectos secundarios del tratamiento. Hasan, M. et al. (2014) desarrollaron una fórmula de liberación sostenida empleando compresión directa, dicha fórmula provee a las tabletas buenas características mecánicas (Dureza, friabilidad, uniformidad de contenido) y permite la liberación del principio activo durante casi 12 horas, en la tabla 5 se muestran los componentes utilizados en dicho estudio.

Tabla 5.- Formula y cantidad empleada

Componente	Cantidad (mg)
Clorhidrato de metformina	500
Methocel K100	140
Goma Xantana	155
Celulosa Microcristalina	195
Dioxido de silicio coloidal	7
Estearato de magnesio	3
Total	1000

Por otra parte, también se han utilizado diferentes procesos de fabricación para la modificación de la formación de matrices empleando diversas metodologías como; dispersiones sólidas por evaporación de disolvente, mezclas físicas, extrusión en caliente, entre otras, las cuales son eficientes para contrarrestar la solubilidad del API y de esta forma retardar su liberación al medio de disolución. Jagdale, S. C et al. (2011) emplearon diferentes proporciones de Clorhidrato de Metformina: Compritol 888 ATO (1:1 , 1:2, 1:3, 1:4, 1:5) procesándolas como mezclas físicas y dispersiones sólidas por evaporación de disolvente, siendo este último método el más eficiente para retardar la disolución del API, además el perfil de disolución de la mezcla 1:2 puede compararse con el medicamento comercializado bajo la marca “Glumet XR”, teniendo un factor de similitud del 59.55% .Compritol 888 ATO.

El compritol 888 ATO o benehato de glicerilo es una mezcla de esteres de glicerol ampliamente utilizado en la industria cosmética, alimenticia y farmacéutica por sus diversas funcionalidades como agente viscosante, emulsificante, lubricante, excipiente de recubrimiento, formador de matrices de liberación de acuerdo con lo descrito por Sheskey, P. J. et al, (2017). Además, el uso de este material no afecta las características mecánicas de las tabletas cuando se utiliza en cantidades bajas. A continuación, en la tabla 6 se presentan

algunas de sus características físicas y en la tabla 7 se muestra su funcionalidad con base en su porcentaje dentro de una formula.

Tabla 6. Características físico-químicas de Compritol 888 ATO

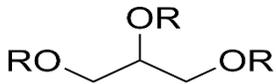
Estructura	 $R = H \text{ or } C_{22}H_{43}O_2$
Fórmula molecular	$C_{25}H_{50}O_4$
Tamaño de partícula	Aproximadamente 50 μm
Punto de fusión	65-77°C
Solubilidad	No es soluble en agua ni en solventes orgánicos
Estructura solida	Cristalina
Aspecto físico	Polvo fino de color blanco, inodoro e insípido
Higroscopicidad	La absorción de agua no sobrepasa el 3% de peso
Estabilidad térmica	Estable entre un rango de 70-120°C

Tabla 7. Funcionalidad de de Compritol 888 ATO

Aplicación	Concentración (%)
Matriz lipofílica y/o recubrimiento para tabletas y cápsulas de liberación sostenida.	> 10
Lubricante de tabletas y cápsulas	1.0-3.0
Agente viscosante	1.0-5.0

Gattefossé (s. f.) ha llevado a cabo una extensa investigación del uso del compritol 888 ATO, denotándolo como uno de los excipientes farmacéuticos más ampliamente utilizado en el retraso en la liberación del distintos API's debido a su naturaleza lipídica y compatibilidad, algunos de los API's que más hacen uso de este excipiente son; teofilina, metoprolol, felodipina, diltiazem, gabapentina, metformina, entre otros.

Jannin, V. et al. (2018) ha descrito el uso de Compritol 888 ATO como matriz lipídica, para retrasar la liberación de principios activos muy solubles en agua como la teofilina. Dicho excipiente se combinó con lactosa y fosfato dibásico de calcio anhidro para la formación de poros, siendo la mezcla compritol: lactosa la que presentó mayor estabilidad y una liberación continua hasta por 12 horas.

Rosiaux Y. et al (2015) usaron Compritol 888 ATO en combinación con PVP y reportaron la mejora de las características mecánicas en tabletas de Niacina empleando granulación por vía humedad, los resultados que obtuvieron fueron; durezas de 11-15 kP, coeficiente de variación de peso menor al 0.5% y una friabilidad menor a 0.74%. En adición a esto, la mezcla de estos excipientes permite la liberación del API hasta por 12 horas en núcleos con una concentración elevada de Niacina.

Por la naturaleza lipídica y el estado sólido del Compritol 888 ATO, el proceso de manufactura al cual sea sometido este excipiente tiene un impacto directo en su funcionalidad, pudiendo reducir la velocidad de liberación de un API cuando es sometido a procesos que generen calor. Rao, M. et al (2019) describieron el retraso en la liberación del ketorolaco-trometamina dependiente del tipo de proceso de fabricación. Los resultados demostraron que cuando se emplea la granulación por fusión parcial y la granulación por fusión el porcentaje de principio activo liberado a las 12 h es de 76.25% y 57.37% respectivamente, este fenómeno se debe a la diferencia en la formación de la estructura de la matriz y su distribución en las partículas del API durante el proceso de fabricación.

LI, F. et al (2006) utilizaron Compritol 888 ATO para retrasar la liberación de ferulato de sodio empleando una matriz lipídica formada mediante dispersión sólida y mezclas físicas. Las dispersiones sólidas son la alternativa más viable en comparación con las mezclas físicas debido a el recubrimiento de las partículas del activo por el compritol 888 ATO. Por lo tanto, el aumento en la concentración de compritol 888 ATO puede tener un efecto mayor en la reducción de la liberación si se emplea dicha técnica. En adición a esto Ríos Z. M. & Ghaly, E. S. (2015) también estudiaron el efecto de la temperatura en tabletas y esferas de lisinopril, las cuales fueron sometidas a 37°C durante 12 horas en un horno de lecho estático, obteniendo como resultado la disminución de 95 al 81% del activo después de 6 horas cuando se emplea este proceso. Por otra parte, también las características mecánicas se ven favorecidas debido a la redistribución y re-solidificación del lípido en la superficie de las tabletas, resultando en una mejora de la dureza, uniformidad de peso y una disminución en la friabilidad.

Debido a las propiedades reológicas y características fisicoquímicas del compritol 888 ATO y de la metformina la elaboración de tabletas de liberación sostenida se ha limitado a emplear otros tipos de componentes matriciales en conjunto con procesos de fabricación que implican equipos especializados como; esferonizador, lecho fluido, granuladores de alto corte, etc. Para el procesamiento de ambas materias primas, por lo anterior el objetivo de este estudio es elaborar tabletas de Metformina de liberación sostenida con distintas cantidades de Compritol 888 ATO cuya liberación cumpla con las especificaciones farmacopeicas haciendo uso de diferentes métodos de fabricación tales como; compresión directa, granulación por vía húmeda y granulación por fusión.

4. Materiales y métodos

4.1 Selección de excipientes y propuesta de fórmula.

Dado que el Clorhidrato de Metformina es un principio activo clasificación tipo 3 en la clasificación bio-farmacéutica por su alta solubilidad y baja permeabilidad, se llevará a cabo la elección de los excipientes de la formulación con base en sus funcionalidades y disponibilidad de estos dentro del almacén dentro de la planta piloto ubicada en el edificio N de las instalaciones de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

4.2 Fabricación de tabletas de Metformina de liberación sostenida.

Con la finalidad de obtener un retraso en la liberación de metformina, se utilizará el compritol 888 ATO como matriz de liberación el cual en conjunto con otros excipientes se procesarán empleando los siguientes métodos de fabricación; compresión directa, granulación por vía húmeda, granulación por fusión. A continuación, se describe a detalle la metodología y formulación correspondiente a cada proceso.

4.3 Compresión directa

Para determinar el efecto de la concentración de la matriz lipídica sobre las tabletas de Metformina, se generó un espacio de diseño de mezclas empleando el software estadístico “statgraphics”, en donde se variaron las cantidades de Metformina, Compritol 888 ATO y Avicel PH 102, en la tabla 8 se presentan las formulaciones empleadas.

Debido a que el principio activo es higroscópico suele presentarse en forma de gránulos con características deficientes de flujo y compresibilidad, se procedió a tamizar la metformina en conjunto con el dióxido de silicio coloidal a través de una malla N° 20, se recibió en una bolsa de polietileno y posteriormente fue mezclado por 5 minutos. En conjunto fueron tamizados por una malla N° 20 PVP K30 y Avicel PH 102 los cuales se mezclaron por 5 minutos con la mezcla anterior. Se adicionó y mezcló el compritol 888 ATO previamente tamizado por malla N°20 a la mezcla anterior durante 5 minutos. Finalmente, se lubrico la mezcla resultante con estearato de magnesio durante 3 minutos.

La mezcla de polvos fue comprimida en una tableteadora rotativa PICCOLA utilizando punzones de 10.0 mm ajustando a un peso de 350 mg. En el anexo 1 se presentan las instrucciones de fabricación empleadas para un lote experimental, en donde la diferencia entre formulaciones radica únicamente en la proporción de los materiales.

4.4 Granulación por vía húmeda

Se estableció un espacio de diseño con el software estadístico “Statgraphics” sustituyendo el Avicel PH 102 por fosfato dibásico de calcio anhidro (Emcompress). La concentración del API se mantuvo constante y se variaron las proporciones de; compritol 888 ATO, Emcompress y HPMC con la finalidad de reducir la interacción del medio de disolución y el API. En la tabla 9, se describe el proceso de fabricación y las formulaciones correspondientes. En el anexo 2 se presentan las instrucciones de fabricación empleadas para un lote experimental, en donde la diferencia entre formulaciones radica únicamente en la proporción de los materiales.

Tabla 8.- Formulaciones para tabletas de Metformina de liberación controlada obtenidas por compresión directa

Componentes	Metformina	Compritol 888 ATO	Avicel PH 102	PVP K30	Dióxido de silicio coloidal	Estearato de magnesio	Total
LOTE AC19-MET-101	229.6 mg	98.4 mg	0.0 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg
LOTE AC19-MET-102	164.0 mg	164.0 mg	0.0 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg
LOTE AC19-MET-103	164.0 mg	98.4 mg	65.6 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg
LOTE AC19-MET-104	196.8 mg	131.2 mg	0.0 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg
LOTE AC19-MET-105	196.8 mg	98.4 mg	32.8 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg
LOTE AC19-MET-106	164.0 mg	131.2 mg	32.8 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg
LOTE AC19-MET-107	185.87 mg	120.27 mg	21.87 mg	17.0 mg	1.5 mg	3.5 mg	350 mg

Tabla 9. Formulas correspondientes para granulación por vía húmeda

Componentes	Metformina (mg)	Compritol 888 ATO (mg)	HPMC (mg)	Emcompress (mg)	PVP K30 (mg)	Dióxido de silicio coloidal (mg)	Estearato de magnesio (mg)	Total
LOTE GPVH-101	250.0	140.5	0	78.0	24.0	2.5	5.0	500
LOTE GPVH-102	250.0	195.1	0	23.4	24.0	2.5	5.0	500
LOTE GPVH-103	250.0	172.5	0	46.0	24.0	2.5	5.0	500
LOTE GPVH-104	250.0	195	11.7	11.8	24.0	2.5	5.0	500
LOTE GPVH-105	250.0	172.5	23.0	23.0	24.0	2.5	5.0	500
LOTE GPVH-106	250.0	140.5	39.0	39.0	24.0	2.5	5.0	500
LOTE GPVH-107	250.0	195	23.5	0	24.0	2.5	5.0	500

Se procedió a tamizar la metformina en conjunto con el dióxido de silicio coloidal a través de una malla N° 30, la mezcla fue recibida y mezclada durante 5 minutos en una bolsa de polietileno. Posteriormente se tamizó por una malla N° 30 el Emcompress y el compritol se mezclaron por 5 minutos con la mezcla anterior. Se disolvió la PVP K30 en 20 ml de agua destilada, se humectó y tamizó la mezcla anterior a través de una malla N° 10. La mezcla se colocó en una bandeja de metal dentro de un horno de lecho estático a 70°C hasta alcanzar una humedad del 2%, los gránulos resultantes se tamizaron a través de una malla N°20. Finalmente se lubricó con estearato de magnesio y se comprimió la mezcla utilizando punzones de 10.0 mm, ajustando el peso a 500 mg \pm 5%.

4.5 Granulación por fusión

Para solventar la solubilidad del Clorhidrato de metformina, se recubrió el principio activo con la matriz lipídica mediante un proceso térmico de granulación por fusión. En la tabla 10, se describe la metodología empleada en conjunto con las formulaciones propuestas.

Una vez pesados los materiales, se procedió a tamizar la metformina en conjunto con el dióxido de silicio coloidal a través de una malla N° 20, la mezcla se recibió y mezcló durante 5 minutos en una bolsa de polietileno. Posteriormente se tamizó por una malla N° 20 el Emcompress en conjunto con la PVP K 30 y se mezclaron por 5 minutos con la mezcla anterior. Se adicionaron y mezclaron el Compritol 888 ATO previamente tamizados por malla N°20 a la mezcla anterior durante 5 minutos. La mezcla anterior se colocó en una bandeja de metal y se colocó dentro de un horno de lecho estático previamente calentado a 70°C hasta la fusión del Compritol 888 ATO. Una vez que comenzó la fusión del compritol 888 ATO con la ayuda de una espátula de aluminio se mantuvieron en movimiento hasta la formación de gránulos, se secaron a temperatura ambiente y se tamizaron a través de una malla N°30. Se lubricó la mezcla resultante con estearato de magnesio durante 3 minutos y se comprimió utilizando punzones de 10 mm y ajustando a un peso de 500 mg \pm 5 %. En el anexo 3 se presentan las instrucciones de fabricación empleadas para un lote experimental, en donde la diferencia entre formulaciones radica únicamente en la proporción de los materiales.

Tabla 10. Formulaciones propuestas para granulación por fusión

Componentes	Metformina	Compritol 888 ATO	HPMC	Emcompress	PVP K30	Dióxido de silicio coloidal	Estearato de magnesio	Total
LOTE GPVH-101	250.0 mg	195.1 mg	0.0 mg	78.0 mg	24.0 mg	2.5 mg	5.0 mg	500 mg
LOTE GPVH-102	250.0 mg	172.5 mg	0.0 mg	23.4 mg	24.0 mg	2.5 mg	5.0 mg	500 mg
LOTE GPVH-103	250.0 mg	195.0 mg	11.7 mg	46.0 mg	24.0 mg	2.5 mg	5.0 mg	500 mg

4.6 Evaluación

Las tabletas fabricadas se evaluaron con base en su perfil de disolución, sin embargo, se hicieron pruebas preliminares tales como; uniformidad de peso, dureza y friabilidad para conocer las características mecánicas iniciales con las que cuenta una tableta fabricada por compresión directa, con la finalidad de proponer cambios en los excipientes de las fórmulas que permita obtener el perfil de disolución deseado y consecutivamente se lleve a cabo un control estadístico de procesos. A continuación, se detalla la metodología empleada.

4.7 Peso

En la determinación del peso promedio se muestrearon 100 tabletas de los lotes; LOTE AC19-MET-101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 las cuales fueron pesadas individualmente y los datos obtenidos fueron graficados en una carta control, estableciendo como límite superior e inferior 367.5 mg y 332.5 mg respectivamente.

4.8 Dureza

Se muestrearon 100 tabletas de los lotes; LOTE AC19-MET-101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, las cuales fueron colocadas de forma diametral entre las dos platinas del durómetro marca EWREKA modelo TBH 320 y se programó para la lectura de los núcleos, los resultados se graficaron en una carta control estableciendo como límite superior e inferior 12 Kp y 8 Kp respectivamente.

4.9 Friabilidad

Se colocó el peso equivalente a 6.5 g de tabletas en el interior del tambor del friabilizador, y se inició la prueba ajustando a una velocidad de 25 rpm, durante 4 min. Transcurrido el tiempo de prueba, se volvió a pesar todas las tabletas. Este proceso se realizó 5 veces por lote y se calculó el porcentaje de friabilidad mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{PPPP} - \text{PPPP}}{\text{PPPP}} \times 100$$

Dónde:

Pi= peso total de las unidades antes de la prueba.

Pt= peso total de las unidades después de la prueba.

Los promedios del porcentaje de friabilidad se graficaron en una carta control estableciendo como límite superior 1%.

4.10 Disolución

Las tabletas de metformina se evaluaron durante 10 horas, el medio de disolución empleado fue una solución amortiguadora de fosfatos con un pH=6.8. Se tomaron alícuotas de 5 mL las cuales fueron diluidas bajo el factor 1:100 con una solución amortiguadora de fosfatos. Los muestreos se tomaron en los siguientes tiempos; 0.17, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 y 10.0 horas. Las muestras diluidas se leyeron en un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 232 nm y los resultados obtenidos fueron graficados empleando gráficas de dispersión.

5. Resultados

5.1 Selección de excipientes y propuesta de fórmula.

Con base en la investigación realizada y la disposición de los excipientes en la planta piloto ubicada en el edificio N, laboratorio 106 dentro de las instalaciones de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco se decidieron utilizar los siguientes excipientes con base en su funcionalidad y el porcentaje de uso, en la tabla 11 se presentan los componentes a emplear para las distintas formulaciones.

Tabla 11. Componentes a emplear en las distintas formulaciones

Componentes	Descripción	Funcionalidad	Incompatibilidades	Porcentaje de uso (%)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Polvo o gránulos con características higroscópicas, presenta un aspecto de color blanco con una pequeña tonalidad amarilla.	Aglutinante, componente de recubrimiento, formador de matrices de liberación.	No se han reportado incompatibilidades.	>10
Compritol 888 ATO	Polvo fino de aspecto amarillo-blanco	Matriz lipofílica de liberación sostenida	No se han reportado incompatibilidades	>10
Avicel PH 101	Polvo de color blanco inodoro y sin sabor el cual se comercializa en diferentes tamaños de partícula	Diluyente, desintegrante	Incompatible con agentes altamente oxidantes	20-90
Copovidona (PVP)	Polvo fino amorfo de color blanco.amarillo inodoro e insípido	Aglutinante	Puede formar aductos moleculares con algunos excipientes a elevados niveles de humedad.	2.0-5.0
	Silica submicroscopica inodora de color blanco con un tamaño de	Deslizante	Tiene incompatibilidad con el dietilestilbestrol	0.5-2.0

Dioxido de silicio coloidal	partícula de 15 nm aproximadamente.			
Estearato de magnesio	Polvo fino de color blanco, inodoro e impalpable por su baja densidad	Lubricante	Sensible a agentes oxidantes fuertes, ácidos y sales de hierro.	0.25-5.0

5.2 Peso

En la ilustración 1 se muestra el control el peso de los lotes (LOTE AC19-MET-101, AC19-MET-102, AC19-MET-103, AC19-MET-104, AC19-MET-105, AC19-MET-106 y AC19-MET-107) obtenidos por compresión directa, con base en estos resultados podemos determinar que las proporciones de los excipientes en las formulaciones, el equipo empleado, así como el método de compresión directa no tienen un gran impacto en la variación del peso ya que no fue mayor al $\pm 5.0\%$. Esto nos permite suponer que sin importar el método de fabricación la variación del peso siempre se encontrará dentro de los límites permisibles, sin embargo, este parámetro no es determinante para la liberación del principio activo.

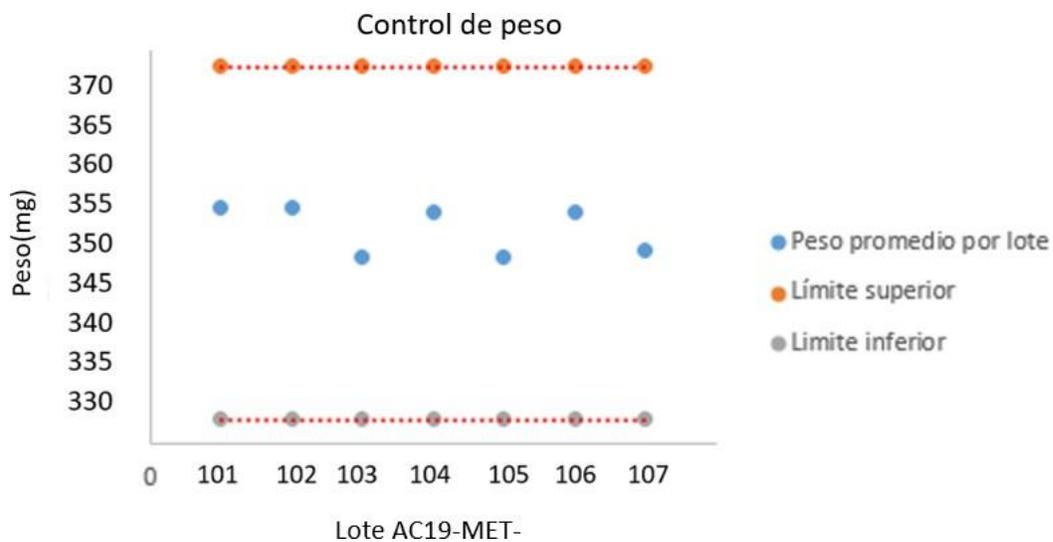


Ilustración 1.- Control de peso de tabletas fabricadas mediante compresión directa

5.3 Dureza

En la ilustración 2 se muestra el promedio de la dureza de 100 tabletas muestreadas de lote de fabricación (LOTE AC19-MET-101, AC19-MET-102, AC19-MET-103, AC19-MET-104, AC19-MET-105, AC19-MET-106 y AC19-MET-107).

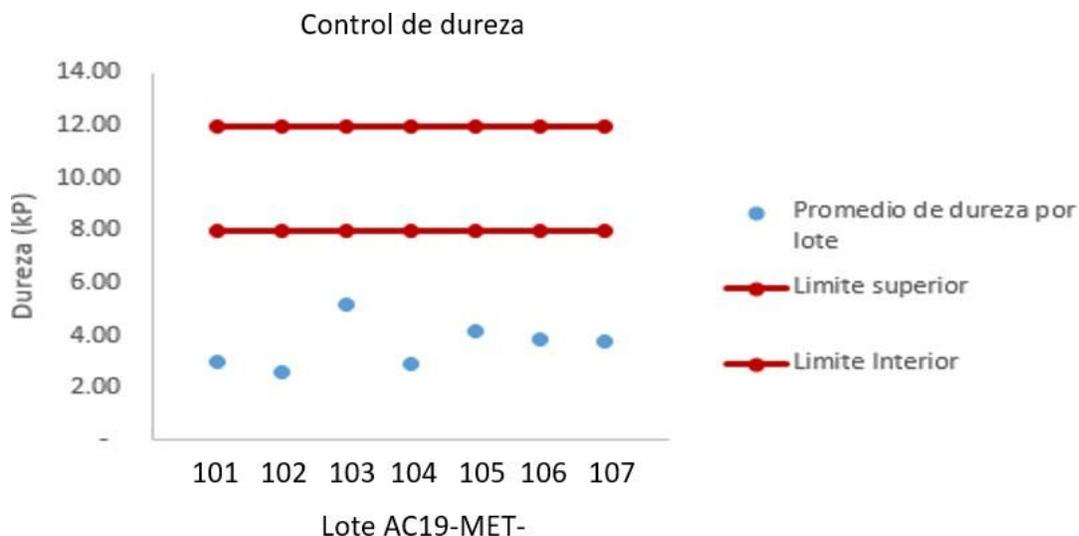


Ilustración 2. Control de dureza de las tabletas fabricadas por compresión directa.

Tal como puede observarse en la ilustración anterior, ninguno de los lotes alcanza un promedio de dureza cercano a los criterios requeridos para este parámetro (8-12 Kp) esto puede atribuirse al porcentaje de compritol 888 ATO en la formulación, ya que de acuerdo con lo descrito por Mužíková, J. et. al (2015), cuando la concentración de compritol 888 ATO es mayor a la de la celulosa microcristalina la energía absorbida durante el proceso de compresión es menor, debido a la naturaleza lipídica del excipiente, lo que por consecuencia disminuye las fuerzas cohesivas de la formulación. Lo anterior permite suponer que al emplear otros excipientes con mejores características cohesivas que la celulosa microcristalina, en conjunto con otros métodos de fabricación (granulación por vía húmeda, granulación por fusión), permitirán la obtención de tabletas con mayor dureza. La dureza baja de las tabletas no tiene un efecto sobre el perfil de disolución, además, no necesariamente significa que las tabletas producidas son susceptibles a fracturas.

5.4 Friabilidad

El promedio del porcentaje de friabilidad de cada uno de los lotes se presenta en la ilustración 3

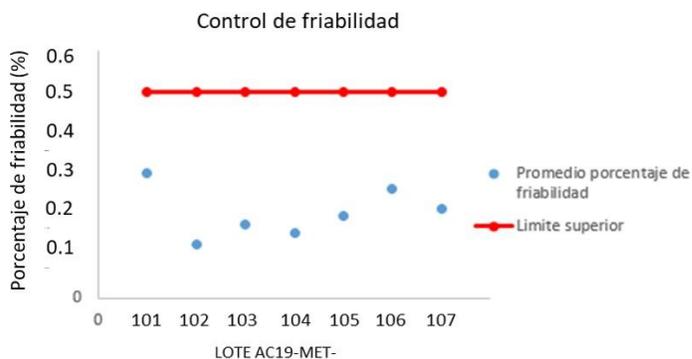


Ilustración 3. Carta control de Friabilidad para tabletas obtenidas por compresión directa

Tal como puede observarse en la ilustración anterior, el promedio de la friabilidad de los 7 lotes no es superior al 0.5%, por lo que, a pesar de presentar una dureza baja, las tabletas fabricadas por compresión directa tienen características mecánicas suficientes para que estas no se fragmenten. A su vez esto nos permite suponer que las tabletas fabricadas mediante granulación por vía húmeda y granulación por fusión tendrán mejores características mecánicas en comparación con las de compresión directa.

5.5 Disolución

Los perfiles de liberación se llevaron a cabo en un disolutor VANKEL VK 7000 a una temperatura de 37.5°C, a 100 rpm, en aparato II durante 10 horas, esto con base a la monografía de clorhidrato de metformina de la USP. A continuación, en las ilustraciones 4 y 5 se presentan los perfiles de disolución de las formulaciones que liberaron no más del 70% del principio activo durante las primeras 2 horas.

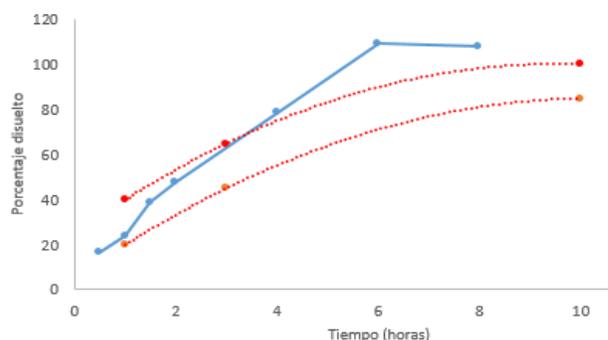


Ilustración 4. Perfil de liberación del lote LOTEAC19-MET-102

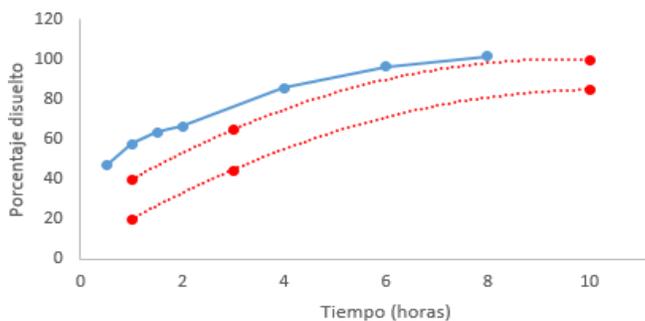


Ilustración 5. Perfil de liberación del lote LOTEAC19-MET-107

Tal como puede observarse en los gráficos anteriores, solamente los lotes AC19-MET-102, 107 pudieron liberar menos del 70% del principio activo durante las primeras 2 horas, los lotes restantes liberaron más del 80% del principio activo durante las 2 primeras horas. A pesar de esto, ninguna de las 2 formulaciones es capaz de cumplir con los requisitos farmacopeicos, sin embargo el lote AC19-MET-102 se encuentra dentro de los límites durante las 2 primeras horas del estudio. La diferencia que existe en estos perfiles de liberación se debe a que la cantidad de compritol 888 ATO es mayor en el lote AC19-MET-102, por lo tanto la liberación del principio activo es más lenta en comparación con el Lote AC19-MET-107. Esto también fue

observado en los estudios realizados por Roberts, M, et. al (2011) quienes estudiaron el efecto del porcentaje de compritol 888 ATO en mini tabletas de teofilina.

5.6 Granulación por vía húmeda

Los perfiles de liberación se llevaron a cabo en un disolutor VANKEL VK 7000 a una temperatura de 37.5°C, a 100 rpm, en aparato II durante 10 horas, esto con base a la monografía de clorhidrato de metformina de la USP. Cabe destacar que de manera adicional se seleccionaron las 3 fórmulas que se acercaban más a los límites farmacopeicos, para ser sometidas a un proceso térmico donde se colocaron en una bandeja de aluminio dentro de un horno de lecho estático a 65-75°C durante 25 minutos. A continuación, en las ilustraciones 6, 7 y 8 se presentan los perfiles de disolución de las formulaciones que pudieron sostener la liberación durante un tiempo mayor por lo menos durante 4 horas.

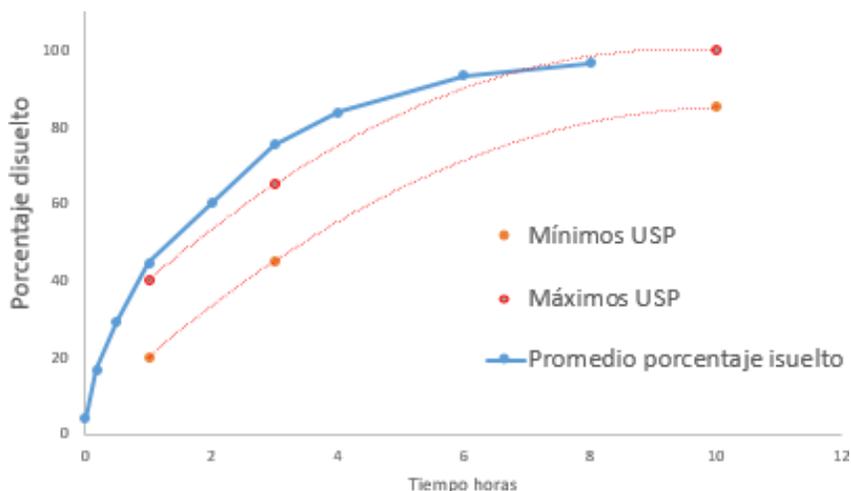


Ilustración 6. Perfil de liberación del lote LOTE GPVH-102

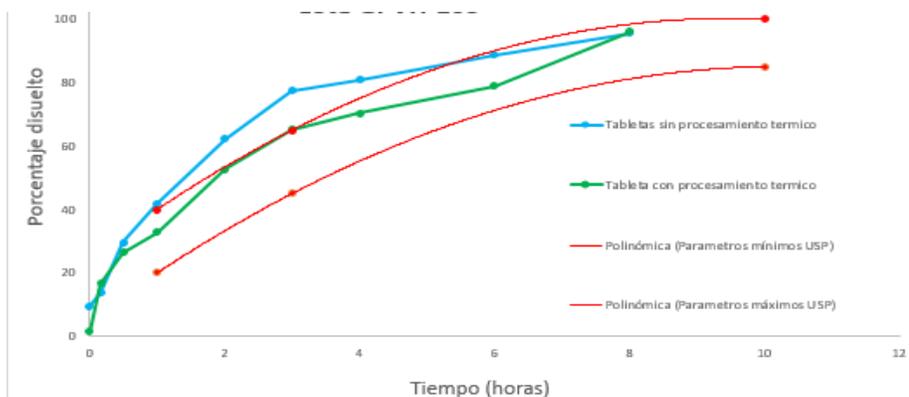


Ilustración 7. Perfil de liberación del lote LOTE GPVH-103

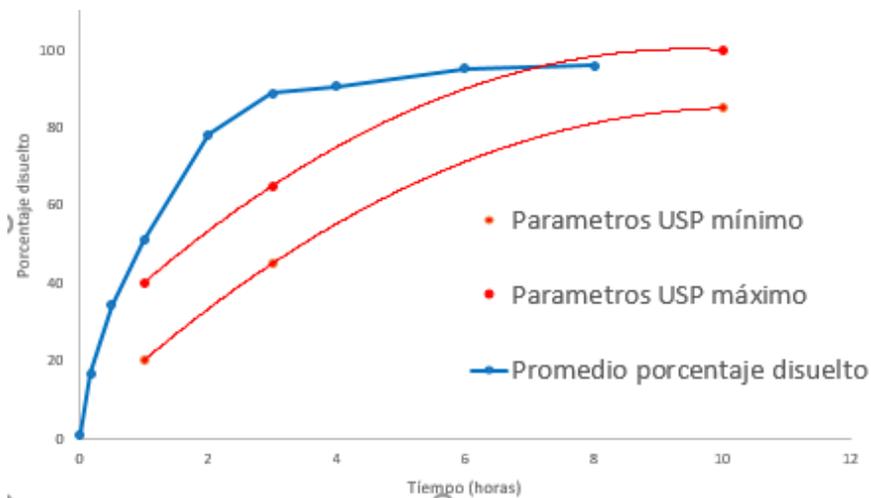


Ilustración 8. Perfil de liberación del lote GPVH-104

Tal como puede observarse en los perfiles anteriores de la ilustración 6, 7 y 8, liberación de la metformina en los lotes; *GPVH-101*, *GPVH-102*, *GPVH-103* y *GPVH-104* se acercó a los criterios de aceptación normativos, aunque ninguno pudo cumplir con lo requerido. Sin embargo, los resultados fueron más consistentes que los lotes elaborados por compresión directa y estos sirvieron de base para las formulaciones siguientes. Con base en los resultados obtenidos de la ilustración 7, se colocaron 6 tabletas del lote *GPVH-103* en una charola de aluminio dentro de un horno de lecho estático durante 25 minutos a una temperatura aproximada de 65 °C - 75 °C y se observó una disminución en la velocidad de liberación de la metformina la cual permite que el perfil de disolución cumpla con los parámetros farmacopeicos. Como consecuencia, se sometieron 6 tabletas de cada uno de los lotes anteriores al mismo proceso, los perfiles de liberación obtenidos después de este proceso se presentan en las ilustraciones 9, 10 y 11.

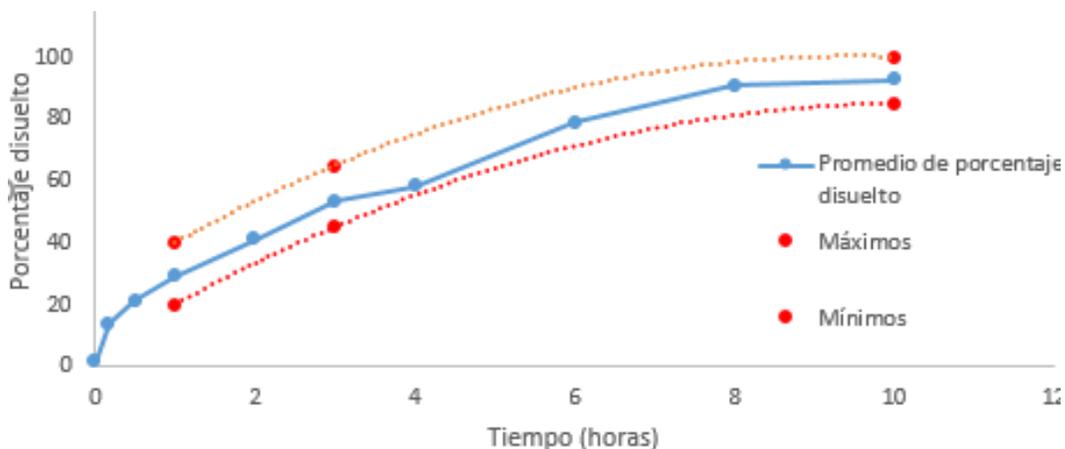


Ilustración 9. Perfil de liberación del lote LOTE GPVHT-102

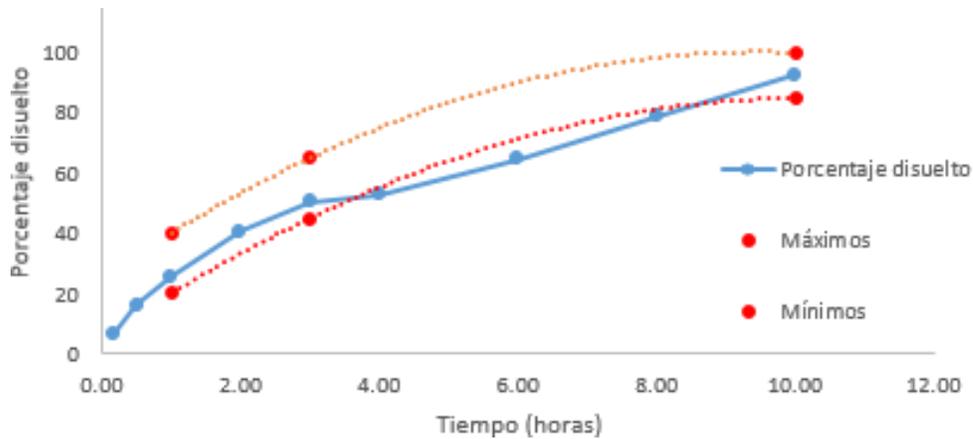


Ilustración 10. Perfil de liberación del lote LOTE GPVHT-103

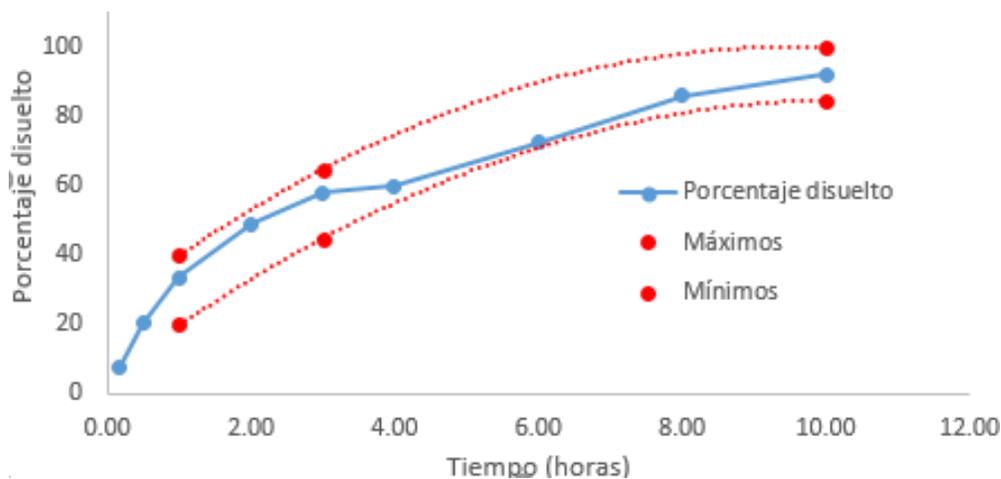


Ilustración 11. Perfil de liberación del lote GPVHT-104

Tal como puede observarse, se logró tener una disminución en el perfil de liberación de la metformina hasta el cumplimiento de las especificaciones regulatorias, esta reducción se ve influenciada por la temperatura del proceso. Al ser un excipiente de naturaleza lipídica, cuando fue sometido a una temperatura cercana a su punto de fusión, este puede cambiar a su forma líquida y de esta forma recubrir las partículas del principio activo dentro de las partículas del compritol 888 ATO, evitando la interacción de la metformina con el medio de disolución (Rao, M. et al 2009). Esto también fue observado por Kang, C. et al (2018) quienes emplearon un proceso térmico similar el cual tuvo como efecto la formación de una estructura más cerrada en las tabletas de liberación sostenida con el uso de compritol 888 ATO cuando es utilizada en fármacos clase 1. A pesar de que el lote GPVHT-102 es el que tiene la mayor concentración de compritol 888 ATO en comparación con el lote GPVHT-103, este último tiene una velocidad menor debido a que contiene una cantidad mayor de Emcompress el cual es insoluble en agua y provee de un entorno más hidrofóbico a las moléculas de metformina. Por otra parte el lote GPVHT-104 fue quien tuvo una liberación mayor durante las primeras 3 horas de la prueba de disolución, este comportamiento puede explicarse debido al hinchamiento del HPMC cuando se encuentra en contacto con el agua, esto formará poros dentro de la

matriz y favorecerá la interacción de la metformina y el medio de disolución esto también fue observado por Ortega, L., & Quirino, C. 2016. Sin embargo, esto no afectó la disminución en la velocidad de disolución producida por el recubrimiento del Compritol 888 ATO por el tratamiento térmico.

5.7 Granulación por fusión.

Los perfiles de liberación se llevaron a cabo en un disolutor marca VANKEL VK 7000 a una temperatura de 37.5°C, a 100 rpm, en aparato II durante 10 horas, esto con base a la monografía de Clorhidrato de Metformina de la USP. En la ilustración 12, 13 y 14 se muestran los resultados obtenidos de los perfiles de liberación de los lotes LOTE GPF-102, LOTE GPF-103, LOTE GPF-104 respectivamente.

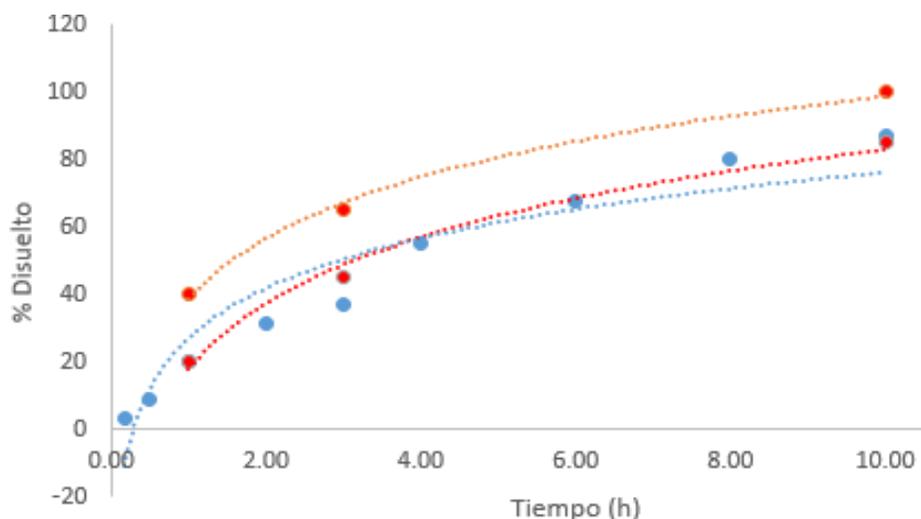


Ilustración 12. Perfil de liberación del lote LOTE GPF-102

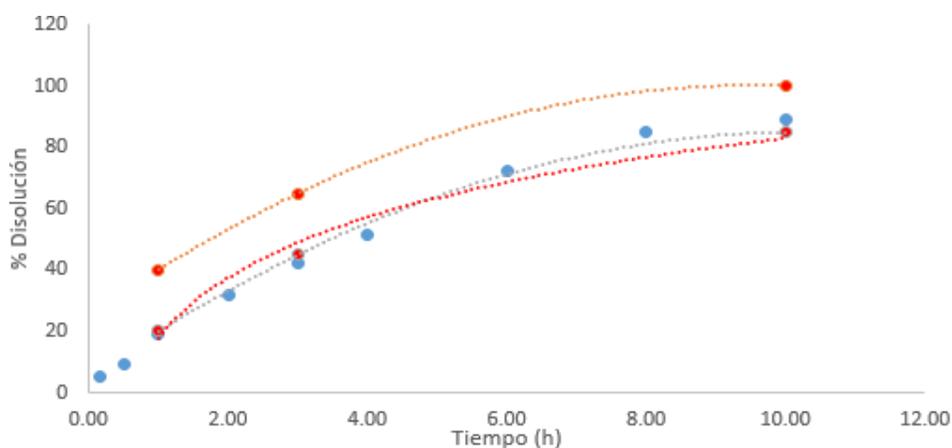


Ilustración 13. Perfil de liberación del lote LOTE GPVHT-103

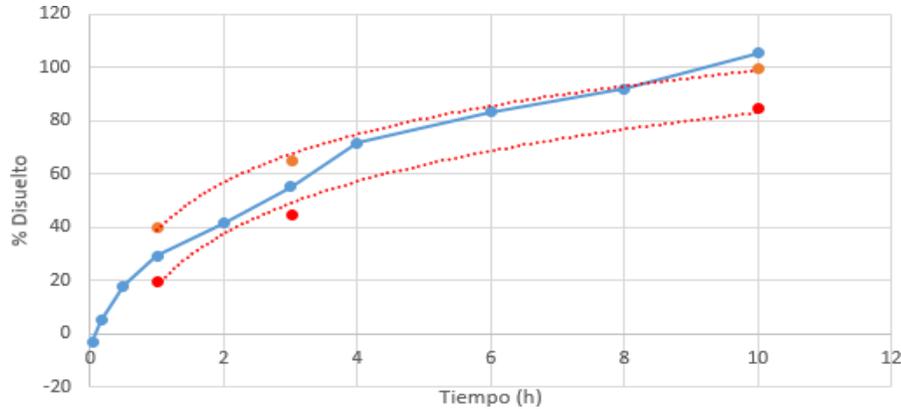


Ilustración 14. Perfil de liberación del lote LOTE GPF-104

En la ilustración 12 y 13 se observa que la liberación de la metformina de los lotes GPF-103 y 102 no cumplen con las especificaciones farmacopeicas requeridas, debido a que durante las primeras 4 horas se mantuvieron por debajo de los límites establecidos. Esta disminución puede deberse a el recubrimiento de las partículas de Metformina con el Compritol 888 ATO en estado líquido y su posterior re-solidificación, disminuyendo la interacción entre el medio de disolución y el API. Por otra parte, en la ilustración 14, se muestra que el lote GPF-104 si pudo cumplir las especificaciones farmacopeicas, debido a que logró mantener la liberación del principio activo durante 10 horas. En comparación con los lotes anteriores, la formulación GPF-104 contiene HPMC, la cual sufrió un fenómeno de hinchamiento, el cual resultará en la formación de poros y consecutivamente una liberación constante del principio activo. Esto permite que esta formulación cumpla con los lineamientos requeridos.

6. Conclusión

El porcentaje de Compritol 888 ATO es un aspecto muy importante a considerar en las formulaciones y en el método de fabricación a emplear, debido a que puede favorecer o perjudicar la liberación del activo dependiendo del método de manufactura, por lo tanto se sugiere combinarlo con otros excipientes como el HPMC para el cumplimiento de los límites farmacopeicos. Una vez concluidas las pruebas y evaluados los parámetros de calidad de tabletas de liberación controlada empleando una matriz lipídica, se puede decir que existen 2 alternativas para cumplir con los criterios de aceptación, el primero es un post-tratamiento de temperatura a las tabletas obtenidas por granulación húmeda, sin embargo, este procedimiento incluye más etapas lo cual representaría una inversión mayor en costos y tiempo de producción. Por otra parte la segunda alternativa es la obtención de dichas tabletas por granulación por fusión, la cual presentó mejores resultados en los parámetros y pruebas realizadas por lo tanto se sugiere seguir desarrollando la formula y el proceso de fabricación para posteriormente hacer uso de herramientas de calidad tales como; parámetros críticos de proceso, control estadístico de proceso, etc. Para que en un futuro se obtengan tabletas de metformina de liberación sostenida que cumplan con todas las características de calidad.

7. Bibliografía

- Barot, B., Parejiya, P., Patel, T., Parikh, R., & Gohel, M. (2010). Development of directly compressible metformin hydrochloride by the spray-drying technique. *Acta Pharmaceutica*, 60(2), 165-175. <https://doi.org/10.2478/v10007-010-0016-9>
- Chandana, N., Gopinath, H., Bhowmik, D., & Reddy A, T. (2013). MODIFIED RELEASE DOSAGE FORMS. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 13-16.
- El servier. 2002. *Tratamiento de la diabetes tipo 2*. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-diabetes-tipo-2-13025057>
- Eyjolfsson, R. (1882). Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets by Reynir Eyjolfsson (2014-10-23) (2015.a ed.). Academic Press.
- Gattefossé. (s. f.). Developing sustained release tablets with Compritol® 888 ATO. www.pharmaexcipients.com. Recuperado 1 de octubre de 2020, de <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/03/Compritol-888-ATO-Formulation-Guideline-pdf.pdf>
- Halbron, M. (2010). Tratamiento de la diabetes de tipo 2. *EMC - Tratado de Medicina*, 14(1), 1-7. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(10\)70518-3](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(10)70518-3)
- Hasan, M., Hossen, M., Roy, A., Islam, T., & Pathan, M. (2014). Preparation of Metformin Hydrochloride Extended Release Matrix Tablets by Direct Compression Method and Its In vitro Evaluation. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 4(24), 2679-2693. <https://doi.org/10.9734/bjpr/2014/14013>
- Jabbour, S., & Ziring, B. (2011). Advantages of Extended-Release Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Postgraduate Medicine*, 123(1), 15-23. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.01.2241>
- Jagdale, S. C., Patil, S. A., Kuchekar, B. S., & Chabukswar, A. R. (2011). Preparation and Characterization of Metformin Hydrochloride – Compritol 888 ATO Solid Dispersion. *Journal of Young Pharmacists*, 3(3), 197-204. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83758>.
- Jannin, V., Leccia, E., Rosiaux, Y., & Doucet, J. (2018). Evolution of the Microstructure of Sustained-release Matrix Tablets during Dissolution and Storage. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(6), 1012-1014. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000451>
- Juárez, H., Sandoval, E., & Guillé, A. (2009). Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. *Acta Pediátrica de México*, 30(1), 23-24.
- Kang, C., Lee, J., Kim, D., Lee, B., & Park, J. (2018). Preparation of Sustained Release Tablet with Minimized Usage of Glyceryl Behenate Using Post-Heating Method. *AAPS PharmSciTech*, 19(7), 3067-3075. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1128-7>
- Kumar V., Plains M. (2000). *Direct compression metformin hydrochloride tablets, Numero: 6,117,451, Organización estadounidense de patentes:* <https://patentimages.storage.googleapis.com/c0/8e/6d/f83fdc233069c6/US6117451.pdf>
- LI, F., HU, J., DENG, J., SU, H., XU, S., & LIU, J. (2006). In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 324(2), 152-157. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.06.006>
- Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. (2020). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>

- M. De Villiers, M. (2004). Oral Conventional Solid Dosage Forms. Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics, 279-332. <https://doi.org/10.1201/9780203644478.ch10>
- Mužíková, J., Muchová, S., Komersová, A., & Lochař, V. (2015). Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glyceryl behenate. *Acta Pharmaceutica*, 65(1), 91-98. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0006>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Diabetes*. Recuperado de: https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/
- Ortega, L., & Quirino, C. (2016). Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 47(1), 51-61.
- Rao, M. R. P., Ranpise, A. A., Thanki, K. C., Borate, S. G., & Parikh, G. N. (2009). Effect of processing and sintering on controlled release wax matrix tablets of ketorolac tromethamine. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(5), 538. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.58188>.
- Ríos A. Z., & Ghaly, E. S. (2015). The Effect of Formulation Excipients and Thermal Treatment on the Release Properties of Lisinopril Spheres and Tablets. *BioMed Research International*, 2015, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2015/42361>
- Roberts, M., Vellucci, D., Mostafa, S., Miolane, C., & Marchaud, D. (2011). Development and evaluation of sustained-release Compritol®888 ATO matrix mini-tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(9), 1068-1076. <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.638302>
- Rosiaux, Y., Girard, J.-M., Desvignes, F., Miolane, C., & Marchaud, D. (2015). Optimizing a wet granulation process to obtain high-dose sustained-release tablets with Compritol 888 ATO. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(10), 1738-1744. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.1002410>
- Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6.a ed., Vol. 1). Pharmaceutical Press
- TASNEEM, S., & RATNAMALA, K. V. (2017). Formulation and Evaluation of Metformin Hydrochloride Immediate Release Tablets by Using Low-Density Excipients. *Human Journals*, 11(1), 120-133.
- Torrades, S. (2006, 1 mayo). Diabetes mellitus tipo 2 | Offarm. www.elsevier.es. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-diabetes-mellitus-tipo-2-13088620>
- Universidad de Illinois. (2018). Metformin, oral tablet. Metformin, Oral tablet, 1-2. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/metformin-oral-tablet>



No. de páginas: 27

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada N-106, EDIFICIO N, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, Unidad XOCHIMILCO

Prácticas realizadas en: Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada N-106, EDIFICIO N, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, Unidad XOCHIMILCO

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Contiene:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input checked="" type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Trípticos | |

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Fabricación de tabletas con matriz lipídica para liberación controlada con Clorhidrato de Metformina

Coria Flores, Eduardo

2153059728

Vo.Bo. Asesor: _____

Fecha liberación texto completo: 20200511

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General

Asesores

Interno: Miranda Calderón, Jorge Esteban

Externo: Gazga Urioste, César

10 de Diciembre de 2020